Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Professor Dr. F. Külz)

Untersuchungen des 3- und 4-Methyl-Aethers des Adrenalins auf seine physiologische Wirkung und Vergleich mit Adrenalin und Sympatol

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt a. Main

vorgelegt von

Friedrich Kreitz

aus Essen

Dezember 1937

Gedruckt in der Buchdruckerei der Anstalt Bethel in Bethel bei Bielefeld

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Professor Dr. F. Külz)

Untersuchungen des 3- und 4-Methyl-Aethers des Adrenalins auf seine physiologische Wirkung und Vergleich mit Adrenalin und Sympatol

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der

Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt a. Main

vorgelegt von

Friedrich Kreitz

aus Essen

Dezember 1937

Gedruckt in der Buchdruckerei der Anstalt Bethel in Bethel bei Bielefeld

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Seit der Reindarstellung des wirksamen Körpers des Nebennierenmarks in kristalliner Form im Jahre 1901 durch Aldrich[1]) und Takamine[2]), hat das Adrenalin Einführung in die ärztliche Praxis gefunden.

Trotzdem einerseits die Frage der Isolierung bzw. Herstellung auch in technischem Maßstabe gelungen, und andererseits das Adrenalin als ein, im Körper unersetzliches Hormon bekannt ist, hat seine Verwendung als Arzneimittel nicht den umfangreichen Eingang in die ärztliche Praxis gefunden, wie man vielleicht für einen Körpereigenen Stoff hätte erwarten können. Der Grund für die relativ geringe Verwendungsfähigkeit für das Adrenalin liegt darin, daß es bei der therapeutischen Verwendung dem Organismus nicht unter genügend guten physiologischen Bedingungen gegeben werden kann. Das Adrenalin entfaltet seine günstigen Eigenschaften nur, wenn es — wie bei der physiologischen Sekretion — in kleinsten Mengen kontinuierlich in die Vene eingespritzt wird. Bei subcutaner oder intramuskulärer Injektion kleiner Mengen ist seine Wirkung zu flüchtig. Große Mengen von Adrenalin führen zu starker Belastung des Kreislaufs und stellen daher an das Herz zu große Anforderungen. Vor allem aber steigern sie den Stoffwechsel des Herzens so stark, daß die gleichzeitige Erweiterung der Coronargefäße nicht genügt, um den vermehrten Bedarf an Sauerstoff zu decken. Es besteht daher immer die Gefahr, daß Herzflimmern eintritt, besonders, wenn das Herz schon geschädigt ist.

Als Kreislaufmittel ist daher das Adrenalin nur in der Klinik zu verwenden, und im übrigen benützt man es im wesentlichen zur Erzielung lokaler Blutleere.

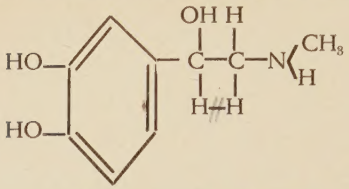
Während man früher danach strebte, Stoffe herzustellen, die ebenso stark sympatisch erregend wirken wie das Adrenalin, hat man neuerdings Pharmaka in die Therapie eingeführt, die zwar an absoluter Wirksamkeit vom Adrenalin bei weitem übertroffen werden, deren wertvolle Eigenschaften als Kreislaufmittel aber darauf beruhen, daß das Verhältnis von Steigerung der Herzarbeit und Gefäßerweiterung günstiger ist, und daß ihre Wirkung länger anhält, als es nach Adrenalingaben der Fall ist.

---

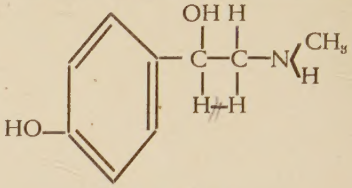
[1]) T. B. Aldrich, Amer. Journ. of Physiol. 5, 457 (1901) 7; 359 (1902).

[2]) J. Takamine, Journ. of Physiol. 27, S. 29 (1901/02).

Dieses zeigen besonders Untersuchungen des in der Zwischenzeit in den Arzneischatz aufgenommenen Sympatols, welches sich vom Adrenalin lediglich durch Fehlen einer Hydroxylgruppe unterscheidet.



Adrenalin



Sympatol

Da der Fortfall einer OH-Gruppe im Benzolring das Molekül sicher weitgehend beeinflußt, lag es nahe, Substanzen zu untersuchen, die zwar noch die beiden OH-Gruppen in Orthostellung enthalten, bei denen aber eine der Hydroxylgruppen veräthert ist.

Zwei solche Körper sind möglich:

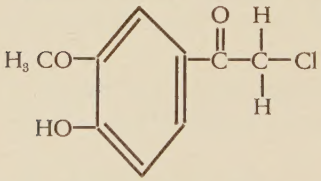
1. das m-Methoxy-p-oxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-1,
2. das m-Oxy-p-methoxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-1.

A. Chemischer Teil.

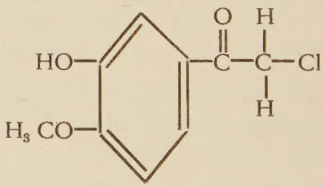
Es wurde zuerst versucht, die Stoffe durch Methylieren von Adrenalin mit Diazomethan herzustellen. Dieser Versuch gelang nicht, weil das Adrenalin in Aether zu schwer löslich ist.

Die Darstellung der bisher unbekannten Verbindungen gelingt auf folgendem Wege:

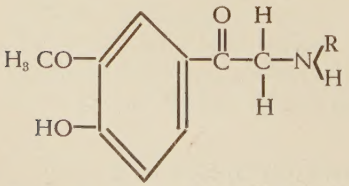
Ausgehend von Veratrol erhält man nach einer Aluminiumchlorid-Synthese nach Friedel-Crafts das ω-Chloraceto-guajakol. Und zwar entsteht in überwiegender Menge das ω-Chloraceto-m-methoxy-brenzcatechin. Außerdem fällt das bisher noch nicht beschriebene ω-Chlor-aceto-p-methoxy-brezcatechin in geringerer Menge an.



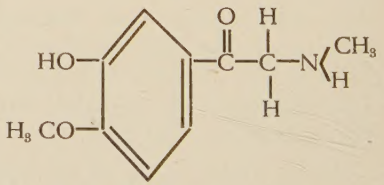
oder



Durch Einwirkung auf aliphatische Amine gelangt man zu den entsprechenden Aminoketonen:



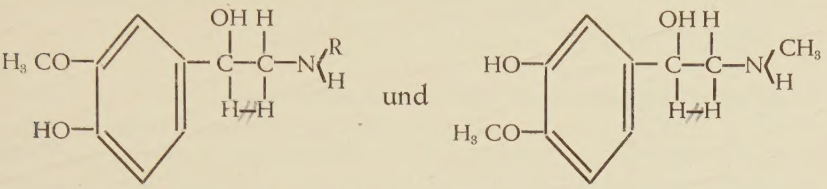
und



(R bedeutet nacheinander: CH_3; C_2H_5; C_4H_9).

Wie aus den Formeln ersichtlich ist, läßt man in ähnlicher Weise wie bei der Darstellung des Adrenalins das ω-Chloraceto-guajakol auf primäre Amine einwirken; hierbei erhält man die Aminoketone.

Diese werden dann der Hydrierung mit Palladium-Tierkohle oder Palladium-Mohr unterworfen und auf diese Weise in die entsprechenden sekundären Alkohole übergeführt.



Diese sekundären Alkohole enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und kristallisieren erwartungsgemäß als Racemate aus.

Die Spaltung der Racemkörper wurde nur in einem Falle durchgeführt, und zwar am p-Oxy-m-methoxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-1. Sie gelingt durch fraktionierte Kristallisation seiner d- und l-Tartrate.

Ebenfalls wurde versucht, die Spaltung der oben genannten Racemkörper mit optisch-aktiver Bromkampher-sulfosäure vorzunehmen. Es gelang auf diese Weise jedoch nicht, die gesuchten optisch-aktiven Formen zu erhalten.

Versuche.

1. ω-Chloraceto-guajakol.

Die Darstellung dieser Körper wurde nach den Angaben von D. D. Pratt und R. Robinson[3])[4]) aus Veratrol durch Aluminiumchlorid-Synthese mit Chloracethylchlorid und Schwefelkohlenstoff als Lösungsmittel ausgeführt. Wie bereits erwähnt, entsteht das ω-Chloraceto-m-methoxybrenzkatechin in überwiegender Menge gegenüber seinem Homologen. Da sich die beiden Körper durch Destillation nicht völlig trennen ließen (die Destillation muß sehr rasch gehen, damit keine Zersetzung eintritt), wurden die beiden Körper durch fraktionierte Kristallisation getrennt.

A. **ω-Chloraceto-m-methoxy-p-oxy-benzol**
Fp. 102°.

Analyse:

4,633 mg Subst.: 1,860 mg H_2O; 9,150 mg CO_2
11,925 mg Subst.: 8,470 mg AgCl

$C_9H_9O_3Cl$

Ber.	53,87 % C	4,49 % H	17,71 % Cl
Gef.	53,86 % C	4,49 % H	17,57 % Cl

[3]) Journ. Chem. Soc. London 123; 745-58 (1923).
[4]) dasselbe 2715-22 (1931).

B. ω-Chloraceto-m-oxy-p-methoxy-benzol
Fp. 118°.

Analyse:

4,348 mg Subst.: 1,730 mg H_2O; 8,590 mg CO_2
9,565 mg Subst.: 6,830 mg AgCl

$C_9H_9O_3Cl$

Ber.	53,87 % C	4,49 % H	17,71 % Cl
Gef.	53,88 % C	4,45 % H	17,66 % Cl

2. p-Oxy-m-methoxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-l.

6 g ω-Chloraceto-m-methoxy-p-oxy-benzol werden unter guter Kühlung mit 33 ccm 33 %iger abs. alkoholischer Methylaminlösung versetzt und die entstandene Additionsverbindung bei Zimmertemperatur auf der Maschine geschüttelt, bis alles in Lösung gegangen ist. Darauf werden Alkohol und überschüssiges Methylamin bei möglichst niedriger Temperatur im Vakuum vertrieben und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Beim Verreiben beginnt das salzsaure Salz des ω-Methylamino-4-oxy-3-methoxy-acetophenons sich in kristalliner Form abzuscheiden.

Fp.: 209°-210° nach Umkristallisieren aus Alkohol und Aether.

Analyse:

4,425 mg Subst.: 2,430 mg H_2O; 8,430 mg CO_2
4,570 mg Subst.: 0,243 ccm N (24°, 753 mm)
6,924 mg Subst.: 4,310 mg AgCl

$C_{10}H_{14}O_3NCl$

Ber.	51,84 % C	6,05 % H	6,05 % N	15,33 % Cl
Gef.	51,96 % C	6,14 % H	6,05 % N	15,40 % Cl

Ausbeute: 58 % der Theorie.

Darauf werden 1,46 g Keton-chlorhydrat in methylalkoholischer Lösung der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Tierkohle unterworfen. Nach ca. 4 Stunden ist die Wasserstoffaufnahme beendet und es wird nach Eindunsten des Lösungsmittels in quantitativer Ausbeute das salzsaure Salz des p-Oxy-m-methoxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-l erhalten.

Fp.: 177°-178° (unter Aufschäumen)

Zur Analyse wurde aus Methanol-Aceton umkristallisiert:

4,488 mg Subst.: 2,810 mg H_2O; 8,460 mg CO_2
11,490 mg Subst.: 7,080 mg AgCl
5,265 mg Subst.: 0,277 ccm N (26°, 759 mm)

$C_{10}H_{16}O_3NCl$

Ber.	51,39 % C	6,85 % H	6,00 % N	15,20 % Cl
Gef.	51,41 % C	7,00 % H	6,00 % N	15,24 % Cl.

Die Aufarbeitung kann auch in folgender Weise geschehen:

Nach erfolgter Reaktion werden Methanol und überschüssiges Amin im Vakuum entfernt. Dann wird mit Wasser versetzt, und beim

Verreiben erhält man das ω-Methylamino-4-oxy-3-methoxy-acetophenon als freie Base in kristalliner Form.

Fp.: 143° nach Umkristallisieren aus Alkohol.

Das hieraus in der üblichen Weise erhaltene salzsaure Salz war mit dem oben aus der Chlorverbindung gewonnenen identisch.

3. p-Oxy-m-methoxy-phenyl-ω-äthylamino-äthanol-l.

Auf 0,5 g ω-Chloraceto-m-methoxy-p-oxy-benzol läßt man die zehnfache Menge einer 33%igen abs. alkoholischen Aethylaminlösung einwirken. Die gebildete salzartige Additionsverbindung geht durch Schütteln auf der Maschine bei 22° in 1¾ Stunden in Lösung. Darauf wird das überschüssige Aethylamin sowie das Lösungsmittel bei möglichst niedriger Temperatur im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure bis zur kongosaueren Reaktion versetzt. Alsdann wird die wässrige Lösung mit ziemlich viel Tierkohle geschüttelt und abgenutscht. Im Filtrat befindet sich nach Eindunsten nur wenig Aethylaminchlorhydrat, während sich das gesuchte p-Oxy-m-methoxy-phenyl-ω-äthylamino-äthanol-1 durch Extraktion der Tierkohle mit Methanol erhalten läßt.

Schmelzpunkt des salzsauren Ketons nach Umkristallisieren aus Aceton oder Methanol und wenig Aether: 173°.

Ausbeute: 68 % der Theorie.

Die Reduktion gelingt ohne Schwierigkeit in der unter 1) beschriebenen Weise.

Fp. des Chlorhydrats: 147°-148°.

Analyse:

4,126 mg Subst.: 2,720 mg H_2O; 8,080 mg CO_2
4,990 mg Subst.: 0,243 ccm N (23°, 748 mm)

$C_{11}H_{18}O_3NCl$

Ber.	53,33 % C	7,27 % H	5,66 % N
Gef.	53,41 % C	7,38 % H	5,53 % N

4. p-Oxy-m-methoxy-phenyl-ω-butylamino-äthanal-l.

1 g ω-Chloraceto-m-methoxy-p-oxy-benzol werden unter Eiskühlung nach und nach zu 10 ccm einer 33 %igen abs. alkoholischen Butylaminlösung gegeben und 5 Stunden bei 20° auf der Maschine geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Versuch 3) angegeben. Schmelzpunkt des Hydrochlorids des ω-Butylamino-4-oxy-3-methoxy-acetophenons: 169°-171°.

Ausbeute: 70 % der berechneten theoretischen Menge.

Zur Analyse wurde aus Methanol umkristallisiert:

4,171 mg Subst.: 2,750 mg H_2O; 8,730 mg CO_2
6,877 mg Subst.: 3,615 mg AgCl
4,676 mg Subst.: 0,213 ccm N (23°, 753 mm)

$C_{13}H_{20}O_3NCl$

Ber.	57,04 % C	7,31 % H	5,12 % N	12,98 % Cl
Gef.	57,08 % C	7,38 % H	5,20 % N	13,00 % Cl

Die Reduktion läßt sich mit Palladium-Tierkohle in Methanol ausführen.

Schmelzpunkt des salzsauren Aminoalkohols nach Umkristallisieren aus Aceton: 140°-142°.

Analyse:

4,405 mg Subst.: 3,170 mg H_2O; 9,105 mg CO_2
4,845 mg Subst.: 0,223 ccm N (27°, 752 mm)

$C_{13}H_{22}O_3NCl$

Ber.	56,62 % C	7,99 % H	5,08 % N
Gef.	56,37 % C	8,05 % H	5,18 % N

5. m-Oxy-p-methoxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-l.

Die Darstellung des Ketons gelingt ebenfalls durch Schütteln von ω-Chlorraceto-m-oxy-p-methoxy-benzol mit überschüssiger 33%iger abs. alkoholischer Methylaminlösung. Die Reaktion ist schon nach 20 Minuten bei Zimmertemperatur beendet. Es wird wie unter 3) aufgearbeitet.

Das salzsaure Aminoketon schmilzt nach Kristallisation aus Alkohol und wenig Aether bei 238°-240° (unter Aufschäumen).

Ausbeute: 55 % der Theorie.

Analyse:

4,178 mg Subst.: 2,240 mg H_2O; 7,940 mg CO_2
11,080 mg Subst.: 6,875 mg AgCl
4,868 mg Subst.: 0,259 ccm N (24°, 747 mm)

$C_{10}H_{14}O_3NCl$

Ber.	51,84 % C	6,05 % H	6,05 % N	15,33 % Cl
Gef.	51,83 % C	6,00 % H	6,01 % N	15,35 % Cl

Die katalytische Reduktion wird mit Palladium-Tierkohle in Methanol ausgeführt.

Fp.: des salzsauren Salzes: 142°-143°.

Analyse:

4,178 mg Subst.: 2,630 mg H_2O; 7,850 mg CO_2
5,750 mg Subst.: 0,296 ccm N (22°, 759 mm)

$C_{10}H_{16}O_3NCl$

Ber.	51,39 % C	6,85 % H	6,00 % N
Gef.	51,24 % C	7,05 % H	5,95 % N.

Trennung eines Racemates.

Aus äquimolekularen Mengen des ω-Methylamino-4-oxy-3-methoxy-acetophenons und der D-Weinsäure wird das D-weinsaure Salz gebildet, welches aus Alkohol umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 153°-154° hat.

Analyse:

4,475 mg Subst.: 2,295 mg H_2O; 8,010 mg CO_2
5,270 mg Subst.: 0,192 ccm N (23°, 746 mm)

$C_{14}H_{19}O_9N$

Ber.	48,70 %	C	5,51 %	H	4,06 % N
Gef.	48,82 %	C	5,74 %	H	4,12 % N

Die Reduktion wird mit Palladium-Tierkohle und Methanol als Lösungsmittel vorgenommen. In 6 Stunden ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels resultiert Racemat vom Fp.: 130°-133°.

In analoger Weise wird das L-weinsaure Methylaminoketon vom Fp.: 153°-154° und der entsprechende Alkohol dargestellt.

Die beiden Racemate enthalten noch beide optisch-aktiven Komponenten und werden mit: D (dl) und L (dl) bezeichnet, wobei die großen Buchstaben auf die verwendete Weinsäure, die kleinen Buchstaben auf die Drehung der Aminoalkohole hinweisen.

Durch fraktionierte Kristallisation werden nun je zwei optisch-aktive Formen erhalten.

Drehungsmessungen.

1. a) Dl-Form Fp. 176°—177° (181° Aufschäumen!)
   Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20^\circ} = -15{,}36^\circ$
   5%ige wässrige Lösung
   b) Dd-Form Fp. 163°—164°
   Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20^\circ} = +34^\circ$
   5%ige wässrige Lösung
2. a) Ll-Form Fp. 163°—164°
   Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20^\circ} = -35^\circ$
   5%ige wässrige Lösung
   b) Ld-Form Fp. 176°—177° (181° Aufschäumen!)
   Spez. Drehung: $[\alpha]_D^{20^\circ} = +15{,}40^\circ$
   5%ige wässrige Lösung

Aus den letzten Mutterlaugen der L- und D-weinsauren Aminoalkohole kristallisieren nach mehrwöchigem Stehen plötzlich je ein Salz von Fp. 178°—179° aus, welche:

1) mit der Ld- und Ll-Form
2) mit der Dd- und Dl-Form

Schmelzpunktdepressionen ergeben. Untereinander sind die Salze auch im Mischschmelzpunkt gleich. Die polarimetrischen Untersuchungen ergeben völlige optische Inaktivität. Selbst in konzentrierten Lösungen kann keinerlei Drehung beobachtet werden. Es handelt sich also um das jeweils gebildete racemisierte traubensaure Salz.

Diese Beobachtung läßt auf eine Racemisation der Weinsäure schließen, wobei weitere Untersuchungen erst ergeben können, ob dieser Vorgang schon bei der Hydrierung oder erst beim späteren Aufarbeiten oder bei beidem eintritt.

B. Pharmakologischer Teil.

Da wir nach den einleitenden Ausführungen eine gewisse Wirkungsähnlichkeit mit dem Adrenalin und anderen sympathicomimetischen Substanzen erwarteten, suchten wir uns zunächst eine Uebersicht über den Wirkungscharakter der dargestellten Stoffe auf den Kreislauf im Blutdruckversuch am ganzen Tier zu verschaffen.

Sodann wurde die Wirkung an isolierten Organen geprüft, was eine Aufklärung über den Angriffspunkt geben sollte.

Schließlich wurden noch Versuche über die Reflexerregbarkeit am ganzen Tiere angestellt.

Die zur Untersuchung verwendeten Substanzen der m-Methoxy-p-oxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-l-Reihe sind folgendermaßen bezeichnet:

Das weinsaure Racemat einfach mit D L (an Stelle von Dl, dl)
die rechtsdrehenden Formen mit Dd bzw. Ld
die linksdrehenden Formen mit Dl bzw. Ll.

Die großen Buchstaben geben also die verwendete Weinsäure, die kleinen hingegen die jeweilige Drehung an.

1. Wirkung auf den Blutdruck.

Die Versuche wurden ausschließlich an Katzen vorgenommen und zwar mit der üblichen Methode:

Carotisdruckschreibung durch Membranometer, Injektionskanüle in die Vena jugularis ext. Der Vagus wurde durch Atropin. sulfur. ausgeschaltet. Durch elektrische Vagusreizung wurde die Lähmung kontrolliert.

Zur Narkose wurde bis zur Präparation der Vene Aether, alsdann Chloralose 0,075 pro kg verwandt.

Verhinderung der Blutgerinnung nach dem Verfahren von Trendelenburg[5]) (langsames Einlaufenlassen geringer Mengen von m/6 Natriumkarbonat in das Tier durch die Blutdruckkanüle). Untersucht wurden zunächst: Das Racemat (DL) des m-Methoxy-p-oxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-l sowie die optisch-aktiven Komponenten (Dl, Dd, Ll, Ld) als weinsaure Salze.

In allen Versuchen konnte man (in Dosen von 0,4 mg—15 mg pro kg Tier) einen deutlichen Anstieg des Blutdruckes nach intravenöser Injektion beobachten. Der Verlauf der Blutdruckkurve ist an verschiedenen Versuchen in zwei Typen beobachtet worden. Bei manchen Tieren steigt der Blutdruck nach der Injektion steil an und sinkt von der erreichten Höhe langsam ab. Bei anderen Tieren aber

[5]) Trendelenburg, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 203, 413 (1924).

fällt der Blutdruck nach Erreichung des Maximums beinahe wieder bis zur Basis ab, steigt danach ein zweites Mal an, bleibt dann lange Zeit (bis zu 18 Minuten wurde beobachtet) auf einem höheren Niveau und fällt dann langsam gleichmäßig wieder ab. Bei Sympatol wurde nur die zuerst beschriebene Form der Blutdrucksteigerung beobachtet.

Ueber die Wirksamkeit der einzelnen Körper untereinander und im Vergleich zu Adrenalin (Suprarenin „Bayer") und Sympatol (tartr.) können nur ungefähre Verhältniszahlen angegeben werden, da das Verhältnis mehrerer Substanzen an verschiedenen Tieren ein anderes ist.

Der Vergleich mit Adrenalin ist besonders dadurch erschwert, weil die Adrenalinkurve einen anderen Verlauf zeigt und die Blutdrucksteigerung wesentlich kürzer anhält. Wir haben in unseren Versuchen das Maximum der jeweiligen Wirkung zum Vergleich herangezogen.

Ein Vergleich der Wirksamkeit auf den Blutdruck zeigt, daß die linksdrehenden Formen etwa doppelt so wirksam sind wie das Racemat. Das Verhältnis der linksdrehenden zu den rechtsdrehenden Substanzen ist etwa 1 : 5 bis 1 : 10. Gegenüber Adrenalin zeigt der Racemkörper 200—250mal schwächere Wirksamkeit, während im Vergleich mit Sympatol keine wesentlichen Unterschiede bestehen.

Die Blutdrucksteigerung hält meistens bedeutend länger an als nach Adrenalin. Bei mehrfachen Gaben DL oder der optisch-aktiven (Dl, Ll, Dd, Ld) kann man Tachyphylaxie beobachten.

Außerdem wurden die Homologen Aethyl- und Butylamino-äthanol-l-p-oxy-m-methoxy-benzol auf ihre Wirkung am Blutdruck untersucht. Während das Aethyl-Homologe manchmal blutdrucksteigernd, bisweilen aber auch blutdrucksenkend wirkt, zeigt das Butyl-Homologe ausschließlich blutdrucksenkende Eigenschaften.

Die Untersuchung des m-Oxy-p-methoxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-l zeigte, daß dieser Körper ebenfalls blutdrucksteigernd wirkt, meist jedoch etwas schwächer als das m-Methoxy-p-oxy-phenyl-ω-methylamino-äthanol-l. Einmal wurde bei dieser Substanz auch blutdrucksenkende Wirkung beobachtet.

Die Ketone der oben angeführten Amino-Alkohole haben auch geringe blutdrucksteigernde Wirkung, die etwa 20mal schwächer ist als die der betreffenden Alkohole.

2. Wirkung auf periphere Gefäße.

a) Am Kaltblüter-Gefäßpräparat nach Trendelenburg[6]).

Es wurden ausschließlich Esculenten benutzt. Dauerdurchströmung mit Kaltblüter-Ringerlösung durch die Aorta, Abflußkanüle in die Vena abdominalis. Die Substanzen wurden in Kaltblüter-Ringerlösung gelöst und direkt in die Aortenkanüle injiziert.

[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol 63, 165 (1910).

Keine der obengenannten DL-Körper oder der optisch-aktiven Substanzen zeigte Verlangsamung der Tropfenzahl bzw. Verengerung der peripheren Blutgefäße. Meist erhöhte sich sogar die Tropfenzahl. Es wurden in zehn Versuchen Konzentrationen von $1:5\times10^5$ bis $1:10^3$ der DL-Form sowie der optisch-aktiven links- bzw. rechtsdrehenden Substanzen untersucht. Zum Vergleich wurde Adrenalin benutzt, auf welches jedes Gefäßpräparat mit einer deutlichen, reversiblen Gefäßverengung ansprach.

In vergleichende Beobachtungen wurde auch Sympatol in Konzentrationen von $1:5\times10^5$ bis $1:10^3$ gezogen. Hier konnten auch keine gefäßverengenden Eigenschaften festgestellt werden.

b) Am Warmblüter-Gefäßpräparat.

Die Versuche wurden am isolierten Kaninchenohr in der von Krawkow-Pissemski[7]) beschriebenen Weise ausgeführt. Dauerdurchströmung durch die Zentralohrarterie mit Säuger-Ringerlösung. Die Substanzen wurden in Säuger-Ringerlösung gelöst und in Mengen von jeweils 1 ccm direkt in die Arterienkanüle injiziert. Es wurden Konzentrationen von $1:10^5$ bis $1:10^4$ des Racemates DL sowie der optisch-aktiven linksdrehenden Verbindungen untersucht. Die Versuche zeigen eine deutliche, anhaltende, gefäßverengernde Wirkung, die also peripher sein muß.

Zum Vergleich wurden wieder Adrenalin und Sympatol herangezogen.

Es zeigt sich, daß Adrenalin das Racemat DL und das Sympatol etwa 20—40mal an Wirksamkeit übertrifft. Die Wirkung des Racemates DL und der optisch-aktiven l-Verbindungen ist auch hierbei vollkommen reversibel.

Dieses Verhältnis der Wirkungsstärke wurde in allen Versuchen gefunden. Ein solches Ergebnis ist sehr merkwürdig und steht in gewissem Gegensatz zu den Versuchen am Blutdruck am ganzen Tier, wo der Unterschied zwischen Adrenalin sowie DL und Sympatol ein erheblich größerer war (ca. 200fache Wirkung!).

Ueber diese Zusammenhänge werden vielleicht Untersuchungen mit feineren Registriergeräten und schwächeren Konzentrationen, etwa in der Art wie die von G. Barkan und R. Matiisen-Dreybladt[8]) mit dem Fleisch'schen Ordinatenschreiber, geben.

3. Wirkung auf die glatte Muskulatur.

Die Versuche wurden am isolierten Kanichenuterus in Ringerlösung in der Anordnung von Magnus[9]) ausgeführt.

Ein quantitativer Vergleich der untersuchten Substanzen (Adrenalin, das Racemat DL sowie seine optisch-aktiven Formen) ist nicht möglich, da das Adrenalin einen anderen pharmakologischen Effekt auslöst als die DL-Verbindungen es tun.

[7]) Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 156, 426 (1915).
[8]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 172, 486 (1933).
[9]) Arch. f. d. ges. Physiol. 102, 123 (1904).

Während Adrenalin in Konzentrationen von $1:10^6$ am glatten Muskel einen raschen tonischen Anstieg hervorruft, der dann nach kurzem Verharren im Kontrakturzustand langsam wieder abklingt, kann man bei dem DL-Körper und seinen optisch-aktiven Formen rythmische Kontraktionen bei gleichzeitiger Steigerung des Tonus beobachten.

Um einen gewissen Anhalt für die Ermittlung der Wirkungsgleichheit mit einer gegebenen Adrenalinkonzentration zu haben, wurden die höchsten Gipfel der Muskelkontraktion verglichen. Man erreicht gleiche Gipfelhöhen mit unseren Stoffen, wenn man etwa die 10- bis 30fache Menge gibt.

Vor allem sollten diese Versuche am Uterus dazu dienen, den Angriffspunkt für die synthetisierten Verbindungen zu ermitteln.

In zwei parallelen Versuchen wurde nach anfänglicher Registrierung konstanter Wirkungen von Adrenalin, DL und Acetylcholin am ersten Präparat der Sympathicus durch Gynergen $1:5\times10^5$ ausgeschaltet. Hierauf wurde wieder in denselben Konzentrationen wie vorher das Präparat durch Adrenalin, DL und Acetylcholin vergiftet. Es zeigte sich, daß sowohl Adrenalin wie auch der DL-Körper keinerlei Kontraktionen mehr hervorriefen, während das Acetylcholin in seiner Wirkung unverändert blieb. An dem anderen Präparat wurde, wieder nach Registrierung konstanter Wirkungen von Adrenalin, DL und Acetylcholin, der Parasympathicus durch Atropin. sulf. $1:3\times10^5$ gelähmt. Bei nachfolgenden Vergiftungen des Organs durch dieselben Konzentrationen Adrenalin, DL und Acetylcholin sprach das Präparat nur noch auf Adrenalin und den DL-Körper an, während der Acetylcholin-Test keinerlei Wirkung mehr hervorrief.

Hieraus kann man folgern, daß die dargestellten DL-Verbindungen die sympathischen Nervenenden erregen.

4. Wirkung am durchströmten Froschherz.

Die Versuche wurden an Esculenten in der Versuchsanordnung von Junkmann[10]) ausgeführt. Das Herz wurde in situ durchströmt. Der Widerstand, den das Herz ständig zu überwinden hatte, wurde konstant auf 120 mm Wasser gehalten. Zu Beginn des Versuchs wurde durch Veränderung der Höhe der zuführenden Mariotte'schen Flasche das maximale Minutenvolumen ermittelt. Im weitern Verlauf wurde an dieser Einstellung nichts verändert (Bülbring)[11]). Darauf wurde das Herz für den weiteren Verlauf des Versuches durch calciumarme Ringerlösung, die in verschiedenen Versuchen einen Calciumgehalt von 50 % bis 70 % des normalen hatte, soweit geschädigt, daß sich das Minutenvolumen etwa auf die Hälfte des normalen einstellte. Dann wurden zu derselben calciumarmen Ringerlösung die zu untersuchenden Substanzen gegeben. Es zeigte sich, daß die bisher untersuchten Substanzen, das Racemat DL sowie die

[10]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 96, 63 (1923).
[11]) dasselbe, 152, 257 (1930).

optisch-aktive linksdrehende Form das geschädigte Herz positiv inotrop beeinflussen, ohne daß die Frequenz erheblich erhöht wird (etwa um 10 %). Die Wirkung trat schnell ein und hielt ca. 20 bis 30 Minuten an. Am günstigsten wirken Konzentrationen von1 : 100 000. In diesen Versuchen besteht also kein wesentlicher Unterschied zwischen Sympatol und den DL-Verbindungen.

5. Wirkungen am Rückenmark der Katze.

Aus dem Verlauf der Blutdruckkurve kann man eine zentrale Vasomotorenerregung vermuten. Inwieweit die Annahme einer zentralerregenden Wirkung zurecht besteht, wurde in verschiedenen Orientierungsversuchen am Rückenmark der Katze geprüft.

Die Versuche wurden am Semitendinosus-vastocrureus-Präparat der decerbrierten Katze, deren Rückenmark in Höhe der letzten Rippe durchschnitten war, unter gleichzeitiger Registrierung des Blutdruckes vorgenommen. Diese Versuchsanordnung ist von Koll[12]) beschrieben.

Es zeigte sich, daß die vom Semitendinosus registrierten Beugereflexe, die durch eine leichte Urethannarkose zu einer ganz niedrigen Höhe, und zwar für die in der narkosefreien Vorperiode angewendeten Reizstärke abgesunken waren, durch die verwandten optisch-aktiven Dl- und Ll-Formen deutlich und sehr anhaltend gesteigert werden konnten. Auch die rechtsdrehenden Formen scheinen nach den Ergebnissen dieser orientierenden Versuche eine gewisse zentralnervöse Wirkung aufzuweisen.

Quantitative Vergleiche der d- und l-Formen am Zentralnervensystem bezüglich Wirkungsstärke und Wirkungsdauer erfordern noch eine größere Reihe von Versuchen.

Untersuchungen von Sympatol in dieser Versuchsanordnung zeigen, daß auch dieser Körper einen zentralen Wirkungsanteil besitzt, doch tritt dieser gegenüber der peripheren Wirkung zurück, wie die folgenden Versuche zeigen.

6. Wirkung am ganzen Tier mit ausgeschaltetem Zentrum.

Diese Versuche sollten zeigen, in welchem Maße die DL-Verbindungen durch zentral-nervöse Erregung den Blutdruck steigern.

Es wurden in dieser Versuchsreihe wieder Katzen benutzt. Zur Narkose diente bis zur Präparation der Vena jugularis ext., durch welche auch während des Versuches die zu untersuchenden Substanzen injiziert wurden, Aether, alsdann Chloralose 0,075 kg Tier. Die Vagi wurden durchschnitten und beide Artt. Carotis unterbunden. Aus technischen Gründen wurde die Registrierung des Blutdruckes diesmal aus der Art. femoralis vorgenommen. Darauf wurde in Höhe des zweiten Halswirbels die Muskulatur durchtrennt und um die Wirbelsäule zwischen den ersten und zweiten Halswirbel ein elastischer Stahldraht gelegt. Diese Stahldrahtschlinge, die zu Beginn des Versuches locker um die Wirbel lag, konnte durch Führung durch eine

[12]) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 184, 365 (1937).

Hülse mittels einer Flügelschraube in kürzester Zeit derart verengt werden, daß die Artt. vertebrales komprimiert wurden und die Dekapitation während des Versuches ohne Blutung vorgenommen werden konnte.

In der Vorperiode wurden nun verschiedene DL-Dosen mit entsprechenden Sympatol-Dosen verglichen. Wie in früheren Versuchen entsprach die DL-Verbindung dem Sympatol ungefähr in den gleichen Dosen. Nun wurde die Dekapitation vorgenommen und abgewartet bis sich der Blutdruck wieder auf ein konstantes Niveau (meist 40—60 mm Hg) eingestellt hatte. Ein nunmehr vorgenommener Vergleich der gleichen Dosen von dem DL-Körper und Sympatol der Vorperiode ergab ein anderes Bild. Erst die 4- bis 8fache Menge des DL-Körpers war in der Lage, dieselbe Blutdrucksteigerung wie die einfache Menge Sympatol hervorzurufen. Außerdem hielt die Wirkung der DL-Verbindungen bedeutend länger an. Daraus kann man schließen, daß bei dem DL-Körper die zentrale blutdrucksteigernde Wirkung stärker ist als bei Sympatol. Auch nach dem Entfernen des Rückenmarks änderte sich dieses Verhältnis nicht.

Außerdem wurde das Aethyl- und Butyl-Homologe in dieser Versuchungsanordnung geprüft. Nachdem bei beiden Körpern in der Vorperiode eine Blutdrucksenkung registriert wurde, konnte man nach Entfernen des Zentrums durch Dekapitation und Entfernen des Rückenmarks, in denselben Dosen wie in der Vorperiode, eine deutliche Steigerung des Blutdruckes beobachten.

Zusammenfassung.

Es wurden Körper aus der Reihe der Mono-Methyläther des Adrenalins dargestellt, die chemisch eine Zwischenstellung zwischen Adrenalin und Sympatol einnehmen.

Ihre blutdrucksteigernde Wirkung (Blutdruckversuch am ganzen Tier) setzt sich zusammen aus peripherer Gefäßverengerung (Kaninchenohr-Präparat), aus einem cardialen Anteil (positiv inotrope Wirkung am Froschherzen) sowie aus zentral-nervösen Komponenten (Reflexversuch an der decerebrierten Katze mit Rückenmarkquerschnitt). Die peripher-gefäßverengernde Wirkung tritt gegenüber Adrenalin stark zurück.

Am Schlusse der Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. Külz für die Ueberlassung des Themas sowie für die Unterstützung und Förderung der Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Privatdozent Dr. W. Koll und Herrn Dr. phil. C.-A. Hornung für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Lebenslauf.

Am 24. März 1913 wurde ich zu Essen geboren. Nach dreijährigem Besuch der evangelischen Volksschule bezog ich das Helmholtz-Realgymnasium zu Essen und erhielt Ostern 1932 das Zeugnis der Reife.

Im Sommersemester 1933 begann ich in Frankfurt a. M. Zahnmedizin zu studieren. 1934 bestand ich das zahnmedizinische Physikum und im Oktober 1936 das zahnmedizinische Staatsexamen. In demselben Monat erhielt ich die Approbation als Zahnarzt. Seit Anfang November 1936 bereite ich mich mit einer experimentellen Arbeit im Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. auf meine Promotion vor.